Radiologe 2005 · 45:113–123
DOI 10.1007/s00117-004-1154-1
Online publiziert: 11. Januar 2005
© Springer Medizin Verlag 2005

H. Tost[1] · A. Meyer-Lindenberg*[2] · M. Ruf[1] · T. Demirakça[1] · O. Grimm[1]
F. A. Henn[1] · G. Ende[1]
[1] NMR-Forschung in der Psychiatrie, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim
[2] Neuroimaging Core Facility and Unit on Integrative Neuroimaging, Genes, USA

Zehn Jahre funktionelle Magnetresonanztomographie in der Schizophrenieforschung

Von der Abbildung einfacher Informationsverarbeitungsprozesse zur molekulargenetisch orientierten Bildgebung

Die Geschichte der Medizin verdeutlicht, dass unser wissenschaftliches Verständnis für Krankheiten und ihre Behandelbarkeit eng an die technischen Möglichkeiten der jeweiligen Epoche geknüpft sind. Neue Technologien katalysieren den medizinischen Fortschritt oft dadurch, dass sie einen visuellen Zugang zu pathophysiologisch bedeutsamen Strukturen und Prozessen verschaffen, die der unmittelbaren menschlichen Beobachtung ansonsten verborgen sind. Alle medizinischen Teildisziplinen haben enorm von der Neu- und Weiterentwicklung bildgebender Diagnostika wie z. B. der Mikroskopie, Sonographie oder Computertomographie profitiert. In keiner medizinischen Fachrichtung wurde die Auffassung über das Wesen der Krankheit jedoch so grundlegend verändert wie in der Psychiatrie.

Bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanz- und Positronenemissionstomographie haben entscheidend zum Erfolg der modernen Psychiatrie als neurowissenschaftliche Profession beigetragen. Krankheitsmanifestationen werden heute überwiegend im Kontext von funktionellen, biochemischen und feinstrukturellen Veränderungen des Gehirns interpretiert, eine Entwicklung, die ohne die vielfältigen nichtinvasiven Einblicke in die Funktionsweise des lebenden Gehirns nicht möglich gewesen wäre. Auch früher als diametral entgegengesetzt verstandene Modellvorstellungen über die Entstehungs- und Behandlungsbedingungen psychiatrischer Erkrankungen konnten so auf der neurobiologischen Ebene zu einer sinnvollen Synthese geführt werden (vgl. z. B. den Nachweis verhaltenstherapeutisch induzierter Veränderungen der Gehirnfunktion [1] in Relation zu früher gebräuchlichen Dichotomien von Somato- und Psychotherapie).

So führt die evidenzbasierte Psychiatrie der Gegenwart die Entstehung einer Schizophrenie auf das ungünstige Zusammenwirken von Anlage- und Umweltfaktoren zurück. Ein einflussreiches Denkmodell auf der Ebene des neurobiologischen Substrats ist dabei die Annahme einer intrauterin erworbenen Läsion, die nach der Pubertät als Fehlvernetzung der mesiotemporalen und präfrontalen Kortizes symptomatisch wird [2]. Die präfrontalen Funktionseinbußen werden dabei für das Auftreten von schizophrenen Negativsymptomen (z. B. Sprachverarmung, Antriebseinbußen) und neuropsychologischen Defiziten (z. B. Aufmerksamkeitseinbußen, Arbeitsgedächtnisstörungen) verantwortlich gemacht. Die Entstehung von Positivsymptomen wie Halluzinationen oder Wahnvorstellungen wird dagegen als Folge einer sekundären Enthemmung der subkortikalen Dopaminsekretion durch den Ausfall frontaler Kontrollzentren erklärt [3].

Seit Mitte der 90er-Jahre werden physiologische Veränderungen des Gehirns vermehrt unter Einsatz der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) untersucht. Am Anfang standen noch einfache Experimente mit blockweise wechselnder Stimulation im Vordergrund, im Verlauf erweiterte sich das Methodenspektrum hin zu den ereigniskorrelierten Verfahren, die auch dynamische kognitive Netzwerke abbildeten. Die stetig fortschreitende Entwicklung von Computerleistung und neue Möglichkeiten der Massenspeicherung von Daten ermöglichen heute den Einsatz von Tomographen mit sehr schnellen Gradientensystemen. Mehrkanalige Hochfrequenzspulen (Arrays) verkürzen die Messdauer erheblich durch simultane Messung von Teilvolumina oder erhöhen bei gleicher Messzeit die räumliche Auflösung. Mit speziellen Auf-

* Disclaimer: the views expressed by this author do not necessarily represent those of NIMH or NIH or the Federal Government

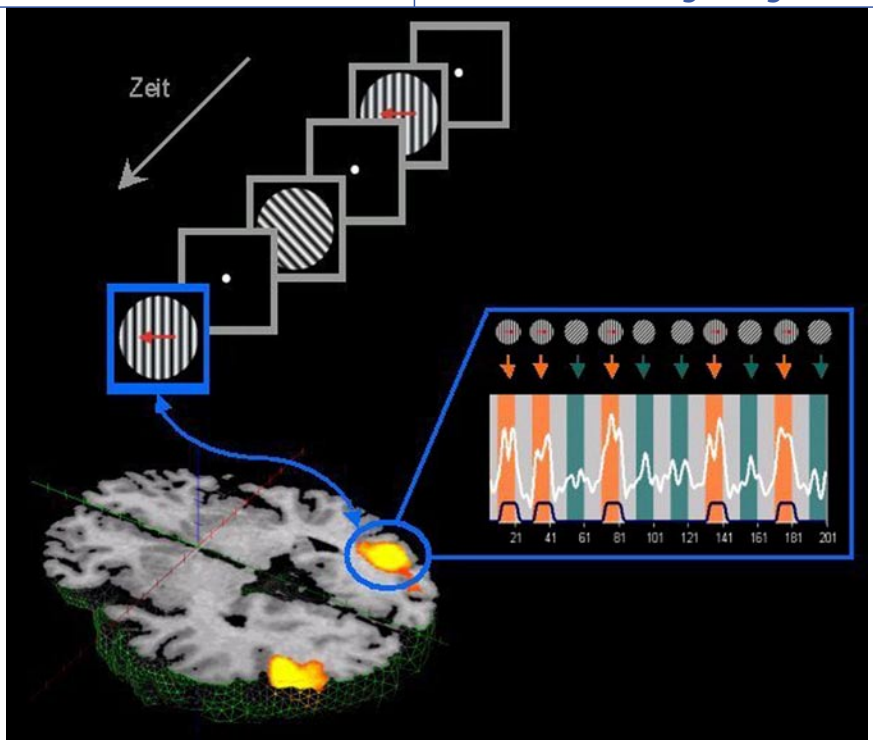

Abb. 1 ▲ **Schematisierte Darstellung eines visuellen fMRT-Paradigmas zur Untersuchung passiver Bewegungswahrnehmungsleistungen: in einem allgemeinen linearen Modell ermöglicht die funktionelle Kontrastierung der präsentierten bewegten und statischen Reizdarbietungen die Identifizierung des bewegungssensitiven Verarbeitungsareals V5 im okzipitotemporalen Assoziationskortex**

nahmetechniken (z. B. FLASH, EPI) können hochaufgelöste Schnittbilder des Gesamthirns innerhalb von wenigen Sekunden aufgezeichnet werden. Die breite Verfügbarkeit klinischer Magnetresonanztomographen hat in den letzten vier Jahren dabei zu einer enormen Zunahme funktioneller Arbeiten in der psychiatrischen Forschung geführt. Die vorliegende Arbeit soll einen Überblick über die wichtigsten fMRT-Befunde der letzten Dekade vermitteln. Die Betrachtung konzentriert sich dabei auf einige ausgewählte Defizitbereiche der Schizophrenie und kann – schon allein aufgrund der enormen Anzahl publizierter Studien – nur von begrenzter Vollständigkeit sein.

Psychomotorik

Schizophrene Patienten weisen häufig psychomotorische Störungen auf, deren phänomenologische Bandbreite sich von unwillkürlichen Bewegungen über neurologische „soft signs" (z. B. Koordinationsstörungen) bis hin zu komplexen Defiziten zielgerichteter Verhaltensweisen erstreckt [4, 5]. Die neurobiologischen Grundlagen dieser Auffälligkeiten sind trotz zahlreicher fMRT-Untersuchungen bisher nur in Ansätzen bekannt. Meist wurde dabei das Aktivierungsverhalten der motorischen Verarbeitungszentren des Gehirns unter Ausführung einfacher repetitiver Bewegungsleistungen alternierend mit Ruhephasen untersucht (z. B. sequentielle Finger-Daumen-Opposition). Frühe Arbeiten wie die von Wenz et al. (1994) oder Schröder et al. (1995) konnten so bei schizophrenen Patienten eine Minderaktivierung des sensomotorischen Kortex und des supplementär-motorischen Areals (SMA) nachweisen, ein Befund, der jedoch nicht in allen Folgestudien repliziert werden konnte [6, 7, 8, 9, 10]. Darüber hinaus wurden mehrfach – wie jüngst auch wieder von den Arbeitsgruppe um Yurgelun-Todd (2004) – Veränderungen der normalen funktionellen Hemisphärenasymmetrie bei Schizophrenen beschrieben [11, 12, 13]. Demnach weisen schizophrene Patienten im Gegensatz zu Gesunden typischerweise einen reduzierten Lateralisierungsindex auf, ein Befund, der aufgrund der allgemein ausgeprägten Lateralisierung motorischer Aktivierungsfoci eine unphysiologische Situation impliziert (z. B. im Sinne einer herabgesetzten kontralateralen Rekrutierung bzw. defizitären Hemmung ipsilateraler motorischer Rindenareale). Trotz der teilweise widersprüchlichen Befundlage legen die bisherigen fMRT-Studien in der Zusammenschau somit den Schluss nahe, dass schizophrene Patienten bei der Generierung und Kontrolle willkürmotorischer Handlungsprogramme abweichende Aktivierungsmuster aufweisen. Die Arbeiten der Gruppen um Weinberger bzw. Henn [9, 12, 14] lassen jedoch auch darauf schließen, dass ein Teil der beschriebenen funktionellen Auffälligkeiten als Auswirkung der antipsychotischen Medikation angesehen werden müssen (vgl. auch den entsprechenden Abschnitt zu Therapieeffekten in dieser Arbeit).

Frühe visuelle Informationsverarbeitung

Eine große Anzahl von neuropsychologischen Grundlagenstudien weist bei schizophrenen Patienten auf eine Beeinträchtigung der frühen visuellen Reizverarbeitung hin [15, 16, 17, 18]. Dies manifestiert sich beispielsweise als erhöhte Fehleranfälligkeit während der Bearbeitung so genannter „Backward-masking-Aufgaben", bei denen die sensorisch-perzeptuelle Verarbeitung eines Zielreizes durch einen unmittelbar nachgeschalteten Distraktor gestört wird [15, 16]. Ein weiteres typisches Verarbeitungsdefizit im visuellen System ist die gestörte Diskriminationsfähigkeit für Reizgeschwindigkeiten, die vor allem von der Arbeitsgruppe um Holzman (1999) näher untersucht wurde [19, 20, 21]. Da diese Auffälligkeiten auch bei asymptomatischen Verwandten von schizophrenen Patienten nachweisbar sind, werden sie als Ausdruck der genetischen Erkrankungsvulnerabilität gewertet und sind von besonderem wissenschaftlichen Interesse [20, 22].

Das neurobiologische Korrelat der genannten Einbußen konnte in der Vergangenheit anhand von Verhaltensexperimenten näher eingegrenzt werden. Aufgrund des geballten Auftretens von Fehlern im Zusammenhang mit höherfrequenten und bewegten Reizdarbietungen gehen aktuelle pathophysiologische Theorien von einer Beeinträchtigung des dorsalen visuellen Netzwerks bei schizophrenen

Patienten aus [23, 24, 25]. Der so genannte magnozelluläre Verarbeitungsweg ist auf die Verarbeitung der Bewegung und räumlichen Lage von visuellen Reizen spezialisiert und umfasst neben dem bewegungssensitiven Areal V5 (hMT) unter anderem auch den posterior-parietalen Kortex (PPC) sowie die frontalen Augenfelder (FEF; [26, 27]). Ungeklärt ist dagegen, auf welcher Ebene der dorsalen Verarbeitungshierarchie sich das Defizit letztendlich manifestiert. So wurden die bisherigen empirischen Befunde einerseits als thalamische Filterstörung, andererseits als Hinweis auf eine defizitäre „Top-down-Kontrolle" niederhierarchischer Rindenareale durch den dorsolateral-präfrontalen Kortex (DLPFC) interpretiert [17, 28, 29]. Andere Forschergruppen wie beispielsweise Holzman et al. gehen dagegen davon aus, dass auch einige der typischen präfrontalen Einbußen schizophrener Patienten durch ein „Bottom-up-Verarbeitungsdefizit" visueller Reize im Bewegungswahrnehmungsareal V5 erklärt werden können (z. B. Augenfolgebewegungen, räumliches Arbeitsgedächtnis; [19, 30, 31]).

Bisher gibt es nur wenige Studien, welche die frühe visuelle Informationsverarbeitung bei Schizophrenie mittels funktioneller Magnetresonanztomographie untersucht haben. In einer unserer eigenen Arbeiten (Braus et. al. 2002: [32]) wurde die visuo-akustische Integration von 12 neuroleptikanaiven Patienten mit einem passiven Wahrnehmungsparadigma untersucht, das die simultane Präsentation eines visuellen 6 Hz Flickerreizes (Checkerboard) und Trommelmusik beinhaltet. Im Gegensatz zu den gesunden Vergleichspersonen zeichneten sich die Patienten dabei durch signifikante Aktivierungsminderungen im Bereich des Thalamus sowie den höheren Anteilen des dorsalen visuellen Verarbeitungsnetzwerks aus (PPC, FEF, DLPFC). Wir interpretieren dies als einen Hinweis darauf, dass die visuelle Informationsverarbeitung des dorsalen Pfads bereits zu Erkrankungsbeginn umfassend gestört ist [32]. Weitere Folgestudien zu dieser Thematik untersuchten die Frage, ob schizophrene Patienten – wie von Holzman und Kollegen postuliert – bei der Wahrnehmung von Bewegungsreizen abweichende Aktivierungsmuster im Bewegungswahrnehmungsareal V5 aufweisen.

Zusammenfassung · Abstract

Radiologe 2005 · 45:113–123
DOI 10.1007/s00117-004-1154-1
© Springer Medizin Verlag 2005

H. Tost · A. Meyer-Lindenberg · M. Ruf · T. Demirakça · O. Grimm · F. A. Henn · G. Ende

Zehn Jahre funktionelle Magnetresonanztomographie in der Schizophrenieforschung. Von der Abbildung einfacher Informationsverarbeitungsprozesse zur molekulargenetisch orientierten Bildgebung

Zusammenfassung

Bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanz- und Positronenemissionstomographie haben entscheidend dazu beigetragen, dass psychiatrische Erkrankungen heutzutage im Kontext funktioneller, biochemischer und feinstruktureller Veränderungen des Gehirns verstanden werden. Im Bereich der Schizophrenieforschung gibt insbesondere die funktionelle Magnetresonanztomographie seit Mitte der 90er-Jahre wichtige Einblicke in die neurobiologischen Grundlagen schizophrener Defizitbereiche. Die vorliegende Arbeit stellt die wichtigsten fMRT-Befunde der letzten Dekade in den Bereichen Psychomotorik, visuelle bzw. akustische Informationsverarbeitung, Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis vor. Die Betrachtung erfolgt dabei unter der besonderen Berücksichtigung aktueller methodischer Ansätze wie der Darstellung von Therapieeffekten und der funktionellen Charakterisierung psychiatrischer Risikogene.

Schlüsselwörter

Funktionelle Magnetresonanztomographie · Schizophrenie · Arbeitsgedächtnis · Molekulargenetisch orientierte Bildgebung

One decade of functional imaging in schizophrenia research. From visualisation of basic information processing steps to molecular brain imaging

Abstract

Modern neuroimaging techniques such as magnetic resonance imaging (MRI) and positron emission tomography (PET) have contributed tremendously to our current understanding of psychiatric disorders in the context of functional, biochemical and microstructural alterations of the brain. Since the mid-nineties, functional MRI has provided major insights into the neurobiological correlates of signs and symptoms in schizophrenia. The current paper reviews important fMRI studies of the past decade in the domains of motor, visual, auditory, attentional and working memory function. Special emphasis is given to new methodological approaches, such as the visualisation of medication effects and the functional characterisation of risk genes.

Keywords

Functional magnetic resonance imaging · Schizophrenia · Working memory · Molecular brain imaging

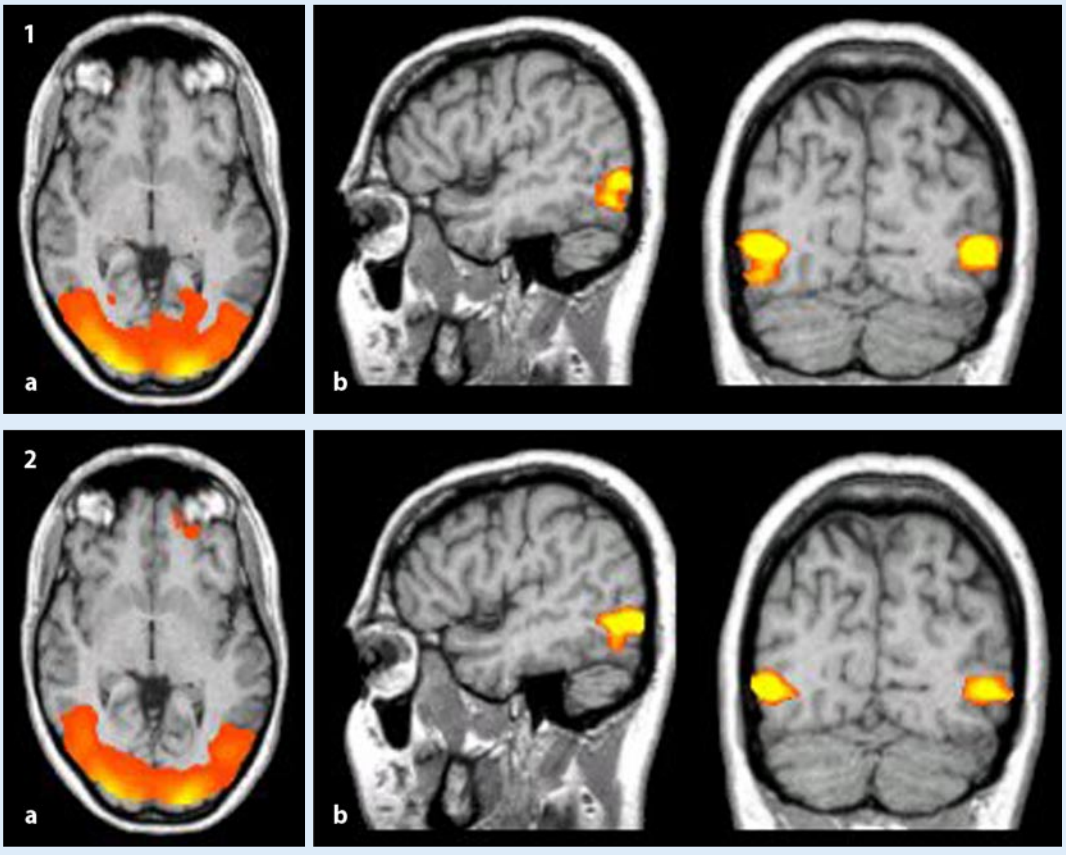

Abb. 2 ◀ **Deskriptive Gegenüberstellung der visuellen Gesamtaktivierung von V1–V5 (Kontrast** a**: statische + bewegte Reize > Basislinie) bzw. der bewegungsselektiven Aktivierung von V5 (Kontrast** b**: bewegte Reize > statische Reize) in der Probanden-** (1) **und der Patientengruppe** (2)**. Bei keiner der dargestellten Aktivierungen konnte im inferenzstatistischen Vergleich ein signifikanter Gruppenunterschied ermittelt werden (Interaktionsanalyse** $p \leq 0{,}0001$ **unkorrigiert)**

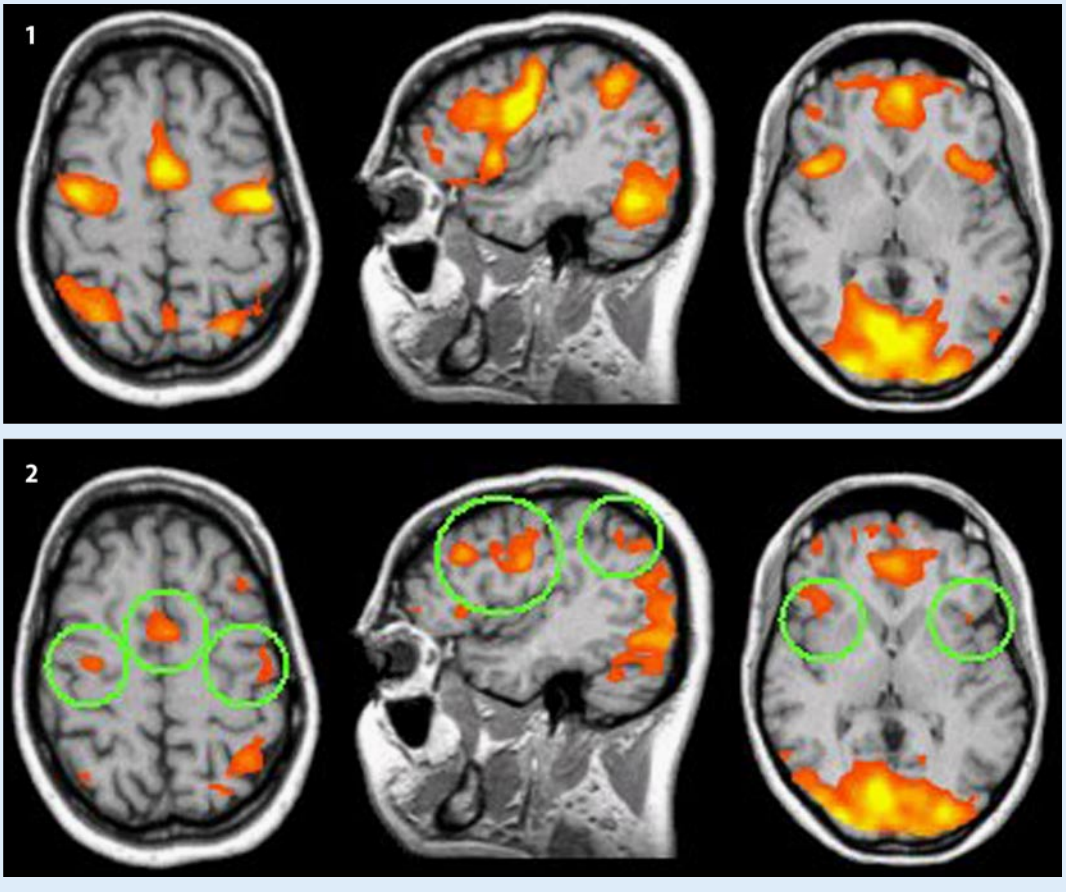

Abb. 3 ◀ **Visuomotorisches Netzwerk der Geschwindigkeitsdiskrimination: im Vergleich zu den gesunden Probanden** (1) **zeigt die Patientengruppe** (2) **nur in den hierarchisch höheren Anteilen des dorsalen visuellen Verarbeitungspfads signifikante Aktivierungseinbußen (prämotorischer Kortex, SMA, PPC, anteriore Insel, ACG; Interaktionsanalyse** $p \leq 0{,}0001$ **unkorrigiert)**

In einer fMRT-Studie untersuchten wir die Gehirnaktivität schizophrener Patienten bei der passiven Wahrnehmung visueller Reizbewegungen [33]. Das Paradigma bestand in der pseudorandomisierten Darbietung von gekippten, statischen bzw. nichtgekippten, bewegten Gitterreizen, die mit einer Ruhebedingung alternierten. Damit konnte das bewegungssensitive Areal V5 im okzipitotemporalen Assoziationskortex identifiziert werden (**Abb. 1**). Es zeigte sich weiterhin, dass das Paradigma in beiden Untersuchungsgruppen eine robuste Aktivierung des dorsalen visuellen Verarbeitungsnetzwerks induzierte (**Abb. 2**). Darüber hinaus konnte im inferenzstatistischen Vergleich eine signifikante posterior-parietale Mehraktivierung der Probanden nachgewiesen werden, wogegen die Analyse der Signalveränderungen in V5 keinen Gruppenunterschied erbrachte.

Einer Laborstudie der Arbeitsgruppe um Holzman zufolge sind schizophrene Patienten selektiv bei der Diskrimination kleiner Geschwindigkeitsdifferenzen beeinträchtigt, ein Befund, den die Autoren auf ein umschriebenes Verarbeitungsdefizit in V5 zurückführen [21]. Um diese Annahme zu überprüfen untersuchten wir in einer zweiten Studie die Aktivierungsmuster von chronisch schizophrenen Patienten bei der Geschwindigkeitsdiskrimination im Magnetresonanztomographen [34, 35]. Dabei wurden die Studienteilnehmer vor die Aufgabe gestellt, den jeweils schnelleren Reiz aus einer Folge bewegter sinusoidaler Gitterpaare zu bestimmen. Das fMRT-Paradigma im Block-Design umfasste die pseudorandomisierte Darbietung leichter bzw. schwieriger Diskriminationsblöcke mit unterschiedlichen Geschwindigkeitsdifferenzen der vorgegebenen Gitterreize, die sich mit Ruhephasen abwechselten. Es zeigte sich, dass zur Bearbeitung der Diskriminationsaufgaben die Aktivierung eines umfassenden visuo-motorischen Netzwerks nötig ist (Corpus geniculatum laterale, primäre und extrastriäre visuelle Areale V1–V5, PPC, SMA, prämotorischer Kortex, DLPFC; **Abb. 3**). Der Vergleich der schwierigeren mit der leichten Aufgabenbedingung zeigte zudem, dass die Diskrimination kleiner Reizgeschwindigkeiten bei Probanden und Patienten mit einer Aktivierungssteigerung der posterior-parietalen und präfrontalen Kortizes einhergeht, während das Aktivierungsverhalten von V5 unverändert bleibt. Im inferenzstatistischen Gruppenvergleich zeichneten sich die schizophrenen Patienten bei vergleichbarem Leistungsverhalten durch eine selektive Minderaktivierung posterior-parietaler und präfrontaler Hirnregionen aus, während ein Gruppenunterschied in V5 nicht nachgewiesen werden konnte.

In ihrer Summe widersprechen unsere eigenen Befunde somit der Annahme, dass sich die frühen visuellen Verarbeitungsdefizite schizophrener Patienten auf ein umschriebenes „Bottom-up-Verarbeitungsdefizit" des Bewegungswahrnehmungsareals zurückführen lassen. Stattdessen weisen unsere Daten auf eine defizitäre Verarbeitung von Bewegungsreizen in hierarchisch höheren Anteilen des dorsalen visuellen Verarbeitungswegs hin. Diese Areale sind üblicherweise mit der „Top-down-Kontrolle" niederer visueller Rindenareale betraut [26, 36, 37].

Akustisches System

Das Hören von Stimmen in Abwesenheit einer äußeren Reizquelle (akustische Halluzinationen) ist eines der Kardinalsymptome der Schizophrenie. Kognitive Modelle führen dieses Phänomen auf die fehlerhafte Wahrnehmung und dysfunktionale Kontrolle internal generierter Sprachanteile zurück. Diese These wurde durch die funktionelle Bildgebung nicht gestützt. Hingegen häuften sich bereits früh Hinweise von strukturellen und funktionellen Auffälligkeiten des Gyrus temporalis superior (STG), dem eine zentrale Stellung innerhalb des neuronalen Netzwerks der Sprachperzeption und -produktion zukommt. So konnten beispielsweise Barta et al. bereits 1990 einen engen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad akustischer Halluzinationen und einer Volumenreduktion des STG nachweisen [38]. Auf funktioneller Ebene konnten unter anderem die Arbeitsgruppen um Schnorr (1995), Murray (1993, 1995) und Woodruff (1995, 1997) zeigen, dass das Halluzinationserleben mit einer Aktivitätssteigerung akustischer bzw. sprachverarbeitender Rindenareale einhergeht (z. B. Heschel-Querwindung, Wernicke-Sprachzentrum, Broca-Areal; [39, 40, 41, 42, 43]). Besonders überzeugend gelang dies in einer Studie von Dierks [44], die das Potential ereigniskorrelierter fMRT-Untersuchungen in der Psychiatrie aufzeigte. Durch diese Befunde wurde auch aus einer neurowissenschaftlichen Perspektive nachvollziehbar, warum schizophrene Patienten die selbsterzeugten und fehlattribuierten Stimmwahrnehmungen als real erleben.

Im Einklang mit der Annahme einer frontotemporalen Interaktionsstörung weisen neuere fMRT-, DTI- und Morphometriebefunde darauf hin, dass der Schweregrad akustischer Halluzinationen von dem Ausmaß der veränderten funktionellen bzw. strukturellen Konnektivität des STG abhängt [45, 46, 47]. Die beschriebenen Veränderungen des neuronalen Netzwerks scheinen zudem zu einer weitreichenden Störung der geordneten Verarbeitung akustischer Reize im Gehirn zu führen. So konnten beispielsweise Wible et al. (2001) zeigen, dass sich bei schizophrenen Patienten unter so genannter „Mismatch-Stimulation" (d. h. bei der intermittierenden Präsentation abweichender Töne in einer Folge gleichartiger Töne, einem etablierten Paradigma zur Evozierung von EEG-Potentialen) auch im Magnetresonanztomographen funktionelle Auffälligkeiten nachweisen lassen. Im Einklang mit der Annahme einer Störung der frühen akustischen Informationsverarbeitung konnten die Autoren in den niederen akustischen Rindenbezirken des Gyrus temporalis superior Aktivierungseinbußen nachweisen, die selektiv bei der Verarbeitung der Mismatch-Stimuli zu beobachten waren [48]. Die Ergebnisse anderer fMRT-Studien weisen darauf hin, dass die herabgesetzte Reaktionsbereitschaft des Temporallappens auf äußere akustische Sprachreize besonders ausgeprägt ist, wenn die Patienten floride halluzinieren [43, 49]. Dieser Befund kann als Ausdruck der Konkurrenz pathologischer und physiologischer Sprachverarbeitungsprozesse um geteilte neuronale Ressourcen interpretiert werden.

Selektive Aufmerksamkeit

Auf einer allgemeinen Ebene beschreibt der neuropsychologische Begriff der Aufmerksamkeit verschiedene Teilfunktio-

nen des Gehirns, deren Zusammenspiel die perzeptuelle Selektion und Integration relevanter Informationseinheiten aus dem Wahrnehmungsstrom ermöglichen. Die wissenschaftliche Beschreibung von Aufmerksamkeitsstörungen bei der Schizophrenie kann bis zu den Ausführungen Kraepelins u. Bleulers zurückverfolgt werden. Heutzutage werden sie als kognitiver Endophänotyp der Erkrankungsdisposition gewertet, da sie unter anderem bereits vor dem Erkrankungsbeginn nachweisbar sind, auch bei Angehörigen auftreten und über Remissionsphasen hinaus persistieren [50, 51, 52].

Eines der populärsten Aufmerksamkeitsmaße in der Schizophrenieforschung ist der Continuous Performance Test (CPT), ein begriffliches Etikett, das keine standardisierte Testanordnung beschreibt. Es handelt sich dabei vielmehr um eine Reihe verwandter Leistungsverfahren, die sich – entgegen ihrer Benennung – eher dem Bereich der selektiven Aufmerksamkeitsdiagnostik zuordnen lassen (selektive Reaktion auf Zielreize, Reaktionsinhibition bei Non-Targets, Dauer unter 10 min, hohe Reizdichte). Neben den einfachen Reizselektionsverfahren (wiederholte Identifizierung eines bestimmten Zielreizes aus einer Buchstabenserie, CPT-X) können komplexere CPT-Anordnungen unterschieden werden, die zusätzliche kognitive Verarbeitungsschritte erfordern. Bei dem so genannten „degradierten CPT" wird die perzeptuelle Last der Aufgabe durch unscharfe visuelle Reizdarbietungen erhöht (vgl. z. B. [53]). Dagegen erfordert der „kontingente CPT" die zusätzliche Berücksichtigung vorangegangener Reizdarbietungen. Er befindet sich aufgrund seiner Ähnlichkeit mit einfachen Working-Memory-Aufgaben (1-back) im direkten Übergang zum Arbeitsgedächtnisbereich (z. B. CPT-AX, CPT-IP, CPT-double-T). Andere Verfahren strapazieren aufgrund inkongruenter Distraktorreize die Impulskontrolle stärker, ihr Anforderungsprofil entspricht dem der klassischen kognitiven Interferenztests (z. B. Stroop). Allein aufgrund der Vielfalt der involvierten kognitiven Domänen ist eine Generalisierung von Befunden über verschiedene CPT-Formen demnach nur schwer möglich.

Die bisherigen fMRT-Studien zur selektiven Aufmerksamkeit in der Schizophrenieforschung haben sich im Wesentlichen auf die Untersuchung von kontingenten CPT-Aufgaben konzentriert. Hier wurde wiederholt eine dorsolateral-präfrontal betonte Minderaktivierung der Patientengruppe beschrieben, ein Befund, der sich hauptsächlich durch die Arbeitsgedächtnislast der Aufgaben erklären dürfte [54, 55]. Eine Arbeit von Barch et al. (2001) lässt einen reinen Medikationseffekt dabei unwahrscheinlich erscheinen. Die Autoren konnten ein vergleichbares DLPFC-Defizit auch bei neuroleptikanaiven Ersterkrankten nachweisen [56]. Einfache Reizselektionsaufgaben wurden bisher dagegen selten mit fMRT untersucht. Eine aktuelle Studie von Eyler et al. (2004) berichtet bei vergleichbaren Leistungsdaten von einer Aktivierungsminderung des rechten Gyrus frontalis inferior ihrer Patienten. Die abweichende ventrolaterale Lokalisation ihres Befunds im Frontalkortex führen die Autoren dabei auf das vergleichsweise geringere exekutive Anforderungsniveau des CPT-X zurück [57].

Die Bewältigung kognitiver Interferenzaufgaben beansprucht besonders die dorsalen Anteile des anterioren Gyrus cinguli (ACG), einer wichtigen Schnittstelle von Kognition, Emotion und Handlungskontrolle im Gehirn [58]. Frühere PET-Studien erbrachten bereits Hinweise darauf, dass sich schizophrene Patienten bei der Bearbeitung von Interferenzaufgaben durch eine Hypoperfusion des ACG auszeichnen [59]. Eine Studie von Yücel et al. (2002) beobachtete dabei gehäuft ein Ausbleiben von ACG-Aktivierungen bei Patienten ohne morphologisch abgrenzbaren parazingulären Gyrus [60]. In mehreren Arbeiten der Arbeitsgruppe um Carter, Barch und Cohen konnte eine relativ spezifische Dysfunktion des ACG bei Schizophrenie (im Sinne der Korrelation mit Verhaltensmaßen) gezeigt [61, 62] und mit neuronalen Berechnungsmodellen [63] zur gestörten Dopaminfunktion in Verbindung gebracht werden. Eine fMRT-Arbeit zur kognitiven Interferenz von Heckers et al. (2004) konnte zudem zeigen, dass in der Patientengruppe die typischen Aktivierungen des dorsalen ACG von Gesunden trotz vergleichbarer Leistungen fehlte bzw. räumlich dislozierte war [64]. Auf mikrostruktureller Ebene werden die genannten Befunde durch DTI-Studien ergänzt, die bei schizophrenen Patienten eine Integritätsstörung der versorgenden Projektionen des Cingulums fanden [65, 66]. Trotz der geringen Anzahl von Studien zu diesem Thema scheint eine strukturelle und funktionelle Störung des anterioren Gyrus cinguli und seiner Verbindungsstrukturen demnach sehr wahrscheinlich zu sein [67].

Arbeitsgedächtnis

Zu den wichtigsten Aufgaben des präfrontalen Kortex gehört die Entwicklung, kontrollierte Ausführung und umweltgerechte Adaptation komplexer Handlungsmuster. Das gehäufte Auftreten von „exekutiven Dysfunktionen" ist folglich auch ein wesentliches Argument für die Annahme, dass der Frontallappen im Rahmen der Pathogenese der Schizophrenie eine entscheidende Rolle spielt. Als neuropsychologisches Kerndefizit der kognitiven Probleme schizophrener Patienten wurden wiederholt Arbeitsgedächtniseinbußen beschrieben [68, 69, 70, 71]. Im Gegensatz zum Kurzzeitgedächtnis impliziert dieser Begriff dabei, dass eine Reizpräsentation nicht nur passiv behalten, sondern über ihre eigentliche Darbietungszeit hinaus auch für kognitive Operationen genutzt wird. Ein typisches Instrument zur Überprüfung von Arbeitsgedächtnisleistungen ist das so genannte „n-back-Verfahren". Hierbei wird einer Versuchsperson eine Folge von Buchstaben mit der Aufforderung präsentiert, nur dann zu respondieren, wenn eine aktuelle Präsentation der n-ten vorherigen Präsentation entspricht (z. B. 2-back: aktueller Reiz ist mit dem vorletzten identisch). Ein weiteres populäres Verfahren ist der Wisconsin Card Sorting Test (WCST), ein Kartensortierverfahren, das neben dem Einsatz des Arbeitsgedächtnisses auch das Abstraktionsvermögen und die kognitive Flexibilität einer Versuchsperson erfordert.

Funktionelle Auffälligkeiten des Frontallappens konnten in der bildgebenden Schizophrenieforschung mit beiden Testverfahren vielfach repliziert werden. Dabei häufen sich die Evidenzen, dass es sich hierbei um ein neurophysiologisches Korrelat der Erkrankungsdisposition handelt. So zeigen sich die signifikanten Aktivierungsunterschiede unabhängig vom

Hier steht eine Anzeige
This is an advertisement

Springer

Tabelle 1

Neuere fMRT-Befunde der Schizophrenieforschung

	Autor und Jahr	Untersuchungsergebnis
Psychomotorik	Rogowska et al. (2004)	Reduzierte Aktivierung sensomotorischer Kortizes und veränderte Hemisphärenasymmetrie bei sequentieller Finger-Opposition (SFO) [11]
	Menon et al. (2001)	Reduziertes Aktivierungsniveau und gestörte funktionelle Konnektivität von Thalamus und Nucleus lentiformis [114]
	Schröder et al. (1999)	Hypoaktivierung der sensomotorischen Kortizes bei größerer Variabilität der motorischen Aufgabenausführung [10]
Visuelles System	Tost et al. (2004)	Signifikante Aktivierungsminderung des posterior-parietalen und präfrontalen Kortex bei der Diskrimination von Reizgeschwindigkeiten [35]
	Tost et al. (2003)	Passive Bewegungswahrnehmung: Hypoaktivierung des posterior-parietalen Kortex bei unauffälligem Bewegungswahrnehmungsareal V5 [33]
	Braus et al. (2002)	Neuroleptika-naive Patienten: Hypoaktivierung von Thalamus und höheren Arealen des dorsalen Pfades bei visuo-akustischer Stimulation [32]
Akustik	Lawrie et al. (2002)	Frontotemporale Minderung der funktionellen Konnektivität korreliert mit der Schwere akustischer Halluzinationen [45]
	Wible et al. (2001)	Reduzierte Aktivierung im STG unter Mismatch-Stimulation → frühes zentrales Verarbeitungsdefizit im auditiven System [48]
	Dierks et al. (1999)	Halluzinationserleben geht mit der Aktivierung primärer akustischer Rindenareale einher [44]
	Woodruff et al. (1997)	Reduziertes Ansprechen sprachrelevanter Areale auf äußere Sprachreize während akustischer Halluzinationen [43]
Aufmerksamkeit	Eyler et al. (2004)	Einfache Reiz-Selektion: reduziertes Aktivierungsniveau im rechten inferior-frontalen Kortex trotz gleichem CPT-Leistungsverhalten (CPT-X) [57]
	Heckers et al. (2004)	Kognitive Interferenz: dislozierte bzw. fehlende Aktivierung des dorsalen ACG, vergleichbare Genauigkeit und Reaktionszeiten [64].
	Weiss et al. (2003)	Kognitive Interferenz: zusätzliche Rekrutierung frontaler Areale im DLPFC und ACG bei vergleichbarer Bearbeitungsgenauigkeit [67]
	Barch et al. (2001)	1-back: defizitäre Aktivierung des DLPFC bei neuroleptika-naiven Patienten; inferior-frontales Aktivierungsniveau unauffällig (CPT-AX) [56]
	Volz (1999)	1-back: Signifikante Minderaktivierung des mesial-präfrontalen und cingulären Kortex bei der CPT-Bearbeitung (CPT-TT) [55]
Arbeitsgedächtnis	Callicott et al. (2004)	Stärkere Beanspruchung präfrontaler Ressourcen bei gesunden Geschwistern von schizophrenen Patienten (n-back) [77]
	Schlosser et al. (2003)	Effektive Konnektivität bei Patienten verändert: Kleinhirn-Thalamus ↓, Kleinhirn-Frontalkortex ↓, Thalamus-Kortex ↑ (n-back) [115]
	Callicott et al. (2003)	Defizitäre neurale Verarbeitungsstrategie: frühere Überforderung mit Leistungsdefizit und Hypofrontalität, Überbeanspruchung präfrontaler Ressourcen bei vergleichbarem Leistungsverhalten (n-back) [83]
	Manoach et al. (2000)	Linksfrontale Hyperaktivität bei größerer räumlicher Heterogenität der präfrontalen Aktivierungen in der Patientengruppe [81]
	Callicott et al. (1999)	Kapazitätsabhängige BOLD-Response beim Gesunden: umgekehrt U-förmiger Verlauf im DLPFC bei steigender Belastung (n-back) [85]
	Callicott et al. (1998)	Hypoaktivierung des DLPFC bei Patienten trotz sorgfältiger Kontrolle von Bewegungsartefakten (n-back) [116]
	Volz et al. (1997)	Verminderte Aktivierung des rechten präfrontalen Kortex (WCST) [117]

Leistungsverhalten [72], der Motivationslage [73] oder der Art der verwendeten Reizmaterialien [30, 74, 75, 76]; darüber hinaus konnten entsprechende Auffälligkeiten jüngst auch bei gesunden Geschwistern von Patienten nachgewiesen werden [77]. Die genaue Art der zugrunde liegenden funktionellen Pathologie ist dagegen weniger eindeutig. Insbesondere die Ergebnisse früher Bildgebungsstudien erbrachten überwiegend Hinweise darauf, dass schizophrene Patienten sowohl in Ruhe als auch bei der Bearbeitung von Arbeitsgedächtnisaufgaben eine Minderaktivierung des DLPFC aufweisen [55, 78, 79]. Das pathophysiologische Konzept einer primären „Hypofrontalität" bei Schizophrenie musste in den folgenden Jahren aufgrund widersprechender Befunde jedoch revidiert werden (vgl. [80, 81, 82]).

Neuere pathophysiologische Modelle gehen davon aus, dass die Beschreibung einer einfachen präfrontalen Hypo- oder Hyperaktivierung bei Schizophre-

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Neuere fMRT-Befunde der Schizophrenieforschung

	Autor und Jahr	Untersuchungsergebnis
Therapieeffekte	Bertolino et al. (2004)	Motorik (L): Zunehmende Rückbildung der sensomotorischen Hypoaktivierung unter Olanzapin, anhaltende Lateralisierungsstörung [12]
	Ramsey et al. (2002)	Abstraktes Denken (Q): neuroleptika-naiv ➔ exzessive Rekrutierung präfrontaler Areale, Atypika ➔ unauffälliges Aktivierungsniveau [80]
	Stephan et al. (2001)	Motorik (L): Normalisierung der cerebellären funktionellen Konnektivität medikationsfreier Patienten nach Olanzapin-Gabe [99]
	Braus et al. (2000)	Visuelles System (Q): selektive präfrontale BOLD-Minderung unter Typika bei visuo-akustischer Stimulation [14]
	Braus et al. (1999, 2000)	Motorik (Q): selektive BOLD-Minderung der sensomotorischen Kortizes bei Patienten unter typischen Neuroleptika. Keine Auffälligkeiten bei neuroleptika-naiven Ersterkrankten und atypisch medizierten Patienten [9, 14]
	Honey et al. (1999)	Arbeitsgedächtnis (L): verstärkte posterior-parietale und präfrontale Aktivierung unter Risperidon nach der Umstellung von Typika [102]
Molekulargenetik	Egan et al. (2004)	Assoziation des Glutamat regulierenden Gens GRM3 mit einem erhöhten Schizophrenierisiko, ineffizienter DLPF-Aktivierung (Arbeitsgedächtnis), Minderaktivierung des Hippocampus (episodisches Gedächtnis), niedrigen präfrontalen NAA-Werten und frontalen kognitiven Einbußen [108]
	Egan et al. (2001)	Val-Allel des Dopamin-katabolen Enzyms COMT ist mit erhöhtem Schizophrenierisiko, ineffizienter DLPF-Aktivierung (Arbeitsgedächtnis) und exekutiven Defiziten assoziiert [109]

Q *Querschnittsuntersuchung*, L *Longitudinalstudie*

nie der wahren Komplexität des Sachverhalts nicht gerecht wird [83]. So zeigt die DLPFC-Aktivierungsstärke schon beim Gesunden einen komplexen, kapazitätsabhängigen Verlauf entsprechend einer „umgekehrten U-Funktion", wie sie auch physiologisch für die Relation von präfrontaler neuronaler Aktivität und Arbeitsgedächtnisbelastung gilt [84]. Mit zunehmendem Schweregrad der Aufgaben kann demnach erst ein ansteigendes Aktivierungsniveau bis zur Kapazitätsgrenze beobachtet werden, bei zunehmender kognitiver Überlastung fällt die DLPFC-Aktivierung dagegen – begleitet von Leistungseinbußen – wieder ab [85]. Diese Beobachtung veranlasste besonders Callicott und Manoach dazu, die bisherigen widersprüchlichen Befunde der Schizophrenieforschung in komplexeren Modellvorstellungen zu integrieren [86, 87]. So geht man heute davon aus, dass schizophrene Patienten eine beeinträchtigte neuronale Strategie zur Bewältigung von Arbeitsgedächtnisaufgaben verwenden, die sich, in Abhängigkeit von der jeweiligen Kapazitätsauslastung, sowohl in Form einer präfrontalen Mehr- als auch Minderaktivierung äußern kann.

Das Aktivierungsverhalten der Patienten folgt demnach einer nach links verschobenen Last-response-Kurve: die Patienten zeigen schon bei vergleichsweise geringerer Last ein hohes präfrontales Aktivierungsniveau (Hyperaktivität als Zeichen einer ineffizienten Nutzung von neuronalen Ressourcen), dieses fällt bei zunehmender Belastung des Arbeitsgedächtnisses aber auch vergleichsweise früh wieder ab (Hypoaktivität als Zeichen der neuronalen Kapazitätsbeschränkung [81, 88]). Eine neuere Arbeit von Callicott et al. (2003) unterstützt im Wesentlichen die Modellvorstellung einer „verschobenen umgekehrten-U-Funktion" bei Schizophrenie. So konnten die Autoren in Abhängigkeit von der Aufgabenausführung hypothesengerechte Aktivierungsunterschiede zwischen den Gruppen nachweisen [83]. Darüber hinaus identifizierten sie in beiden Leistungsgruppen auch Areale mit gegenläufigen Gruppendifferenzen. Das funktionelle Korrelat der defizitären neuronalen Strategie scheint sich demnach als hochkomplexes, kapazitätsabhängiges Muster aus Hyper- und Hypoaktivitäten zu manifestieren. Angesichts des unvollständigen wissenschaftlichen Verständnisses der verschiedenen funktionellen Submodule des DLPFC fällt eine schlüssige pathophysiologische Interpretation dieses Befunds jedoch noch schwer.

Therapieeffekte

Die psychopharmakologische Behandlung der Schizophrenie hat sich in den letzten zehn Jahren entscheidend weiterentwickelt. Als wesentlichster Fortschritt kann die Entwicklung einer Reihe neuer antipsychotischer Substanzen mit „atypischem" Wirkungsprofil benannt werden (z. B. Amisulprid, Olanzapin, Quetiapin, Prototyp: Clozapin). Im Gegensatz zu den klassisch-neuroleptischen Substanzen wie Haloperidol oder Fluphenazin (Prototyp: Chlorpromazin) sind sie durch ein geringeres extrapyramidal-motorisches Nebenwirkungsrisiko sowie die günstigere Beeinflussung von Negativsymptomatik und kognitiven Defiziten gekennzeichnet [89, 90]. Die Erforschung von Therapiewirkungen konzentrierte sich während der ersten Hälfte der 90er-Jahre eher auf die neuropsychologische Verhaltensebene [91, 92, 93]. Magnetresonanztomographische Studien zu strukturellen, funktionellen und biochemischen Veränderungen nach Antipsychotika-Gabe treten erst seit der Jahrtausendwende zunehmend in den Vordergrund [94, 95, 96, 97, 98].

Die bisherigen fMRT-Studien zu Therapieeffekten beschränken sich dabei im Wesentlichen auf die Funktionsbereiche

Motorik und Exekutivfunktionen, häufig wird in diesem Zusammenhang von einer vorteilhaften Beeinflussung funktioneller Auffälligkeiten durch atypische Antipsychotika berichtet [80]. So weist beispielsweise eine aktuelle Verlaufsuntersuchung von Bertolino et al. (2004) darauf hin, dass sich die sensomotorische Hypoaktivierung schizophrener Patienten bei der Bewegungsausführung unter Olanzapin im Zeitverlauf zurückbildet [12]. Eine weitere Längsschnittstudie der Arbeitsgruppe um Andreasen (2001) berichtet in Bezug auf dieselbe Substanz von einer positiv veränderten funktionellen Konnektivität von Kleinhirn, präfrontalem Kortex und Thalamus bei der sequentiellen Finger-Opposition [99]. Darüber hinaus legen einige ältere Studien den Schluss nahe, dass vergleichbare Normalisierungseffekte unter typischen Neuroleptika nicht zu beobachten sind; insbesondere präfrontale Funktionen zeigen demnach selektiv Verbesserungen unter atypischen Antipsychotika [9, 14, 100, 101, 102]. Diese Annahme steht dabei in Einklang mit Befunden aus der MR-Spektroskopie, die eine präfrontale Zunahme des neuronalen Funktionsmarkers N-Acetyl-Aspartat (NAA) unter Atypika [96] bzw. höhere NAA-Werte unter Atypika als unter typischen Neuroleptika zeigen konnten [98].

Eine abschließende Bewertung der aktuellen Befundlage zur fMRT-gestützten Visualisierung von Therapieeffekten ist jedoch derzeit noch schwierig. Neben der geringen absoluten Anzahl publizierter fMRT-Studien zu den unterschiedlichen antipsychotischen Substanzen sowie dem Mangel an methodisch hochwertigen Untersuchungen (z. B. mit Doppel-Blind-Design) wird ein eindeutiges Resümee besonders durch zwei Aspekte erschwert. So ist der einfache Rückschluss vieler Autoren von einem nicht vorhandenen Gruppenunterschied auf eine medikamentöse „Normalisierung" oder „Restaurierung" gestörter Hirnfunktionen angesichts des Querschnittdesigns der meisten Studien problematisch. Darüber hinaus wird der Tatsache zu selten Rechnung getragen, dass die Richtigkeit entsprechender Folgerungen auch im Längsschnitt die valide funktionelle Charakterisierung einer ursprünglichen Pathologie voraussetzt. Bedenkt man, dass das genaue funktionelle Korrelat in vielen Defizitbereichen bisher erst in Ansätzen geklärt werden konnte, verwundert so manche scheinbare Befundinkonsistenz im Bereich der Therapieeffekte nicht (vgl. z. B. die Arbeiten von Ramsey et al. und Honey et al. in **Tabelle 1**: der medikamentöse Normalisierungseffekt äußert sich demnach als präfrontale Aktivierungserhöhung nach einer pathologischen Hypoaktivierung bzw. als präfrontale Aktivierungsreduktion bei pathologischer Hyperaktivierung). Zukünftige fMRT-Studien mit komplexeren Untersuchungsdesigns werden sicher dazu beitragen, diese Befundheterogenität schlüssig aufzulösen (z. B. Doppel-Blind-Untersuchung molekulargenetisch definierter Responder-Gruppen). Einen wesentlichen Schritt stellen hierbei konvergierende Beobachtungen dar, dass der COMT-Genotyp sowohl klinisch als auch im fMRT mit dem Erfolg einer Behandlung mit atypischen Neuroleptika korreliert [103].

Molekulargenetisch orientierte Bildgebung

Fünfzig Jahre nach Entdeckung der biochemischen Struktur der DNA bezieht auch die psychiatrische Bildgebung zunehmend molekulargenetische Überlegungen in die Studiendesigns mit ein, mit dem Ziel einen Teil der interindividuellen Variation der physiologischen Reaktion des Gehirns bei der Informationsverarbeitung durch bestimmte Anlage- bzw. Vulnerabilitätsfaktoren zu erklären [104]. Nach unserem heutigen Verständnis erhöhen multiple Gene mit jeweils kleinen additiven Effekten die Entstehungswahrscheinlichkeit einer Schizophrenie, ohne den Krankheitseintritt dabei streng zu determinieren. Bestimmte Anlagefaktoren wurden wiederholt mit dem gehäuften Auftreten einer Schizophrenie assoziiert (z. B. Dysbindin, Neuroregulin 1, COMT, BDNF), die genaue neurobiologische Funktion der meisten Genprodukte ist jedoch bisher unbekannt (Übersicht in [105]).

Ihre ersten Erfolge erzielte dieser Ansatz bei Kandidatengenen, deren funktionelle Implikationen auf der zellulären Ebene bekannt waren (z. B. Val108/158 Met-Polymorphismus der Catechol-O-Methyltranferase, COMT: das Val-Allel bewirkt einen erheblich effizienteren Dopamin-Katabolismus im Frontalhirn [106]). Nach Hariri u. Weinberger (2003) stellt ein erfolgreicher Untersuchungsansatz noch weitere wichtige Anforderungen an das Studiendesign [107]. So sollten nur gut voruntersuchte Verhaltensexperimente zum Einsatz kommen, deren Bearbeitung nachgewiesenermaßen zu einer Aktivitätsveränderung relevanter Gehirnbereiche führt (z. B. COMT ➜ differentielle Modulation der Dopamin-Konzentration im Frontalhirn ➜ Arbeitsgedächtnisaufgabe). Darüber hinaus müssen Faktoren wie Leistungsverhalten, Alter, Geschlecht, IQ und genetischer Hintergrund der Studienteilnehmer streng kontrolliert werden, sonst gehen die vergleichsweise kleinen physiologischen Geneffekte im Rauschen unter. Im Idealfall vereint eine bildgebende Studie sogar verschiedene biologische Betrachtungsebenen parallel (molekularbiologisch, strukturell, physiologisch, kognitiv etc.) und verfolgt einen Endophänotyp hypothesengeleitet, von der Genexpression bis zur Verhaltensebene (vgl. z. B. den multimodalen Ansatz von [108]).

Ein attraktives Kandidatengen der molekulargenetisch-bildgebenden Schizophrenieforschung reguliert wahlweise die dopaminerge oder glutamaterge Neurotransmission. Die wenigen publizierten Studien in diesem Bereich stammen bisher ausschließlich aus einer Arbeitsgruppe und beschäftigten sich mit dem Einfluss verschiedener genetischer Polymorphismen auf die Frontalhirnfunktionen. So konnten Egan et al. in einer ersten bildgebenden Untersuchung aus dem Jahre 2001 zeigen, dass sich Personen mit einem COMT-Val-Allel durch ein erhöhtes Erkrankungsrisiko, defizitäre Exekutivfunktionen sowie eine ineffiziente Aktivierung des DLPFC bei der Bearbeitung von Arbeitsgedächtnisaufgaben auszeichnen [109]. Dieses Ergebnis wurde seither mehrfach repliziert [110, 111] und auf andere Erkrankungsgruppen (Alkoholismus, Schmerz) ausgeweitet [112, 113].

Ein ähnlich multimodaler Ansatz wurde kürzlich auch zur Charakterisierung eines nach primär molekulargenetischen Kriterien zunächst nicht funktionellen Polymorphismus eingesetzt. Egan und Mitarbeiter erbrachten Belege dafür, dass ein Haplotyp des metabotropen Glutamatre-

zeptors GRM3 nicht nur mit erhöhtem Schizophrenierisiko, sondern auch mit mehreren typischen Endophänotypen schizophrener Patienten assoziiert ist (erhöhtes Schizophrenierisiko, ineffiziente neuronale DLPFC-Strategie bei der Bewältigung von Arbeitsgedächtnisaufgaben, Minderaktivierung des Hippocampus bei episodischen Gedächtnisaufgaben, niedrigen präfrontale NAA-Werten, frontale kognitive Einbußen): seine Funktionalität konnte auch auf zellulärer Ebene nachgewiesen werden [108]. Die Charakterisierung von psychiatrischen Risikogenen durch die Arbeitsgruppe um Weinberger hat sich als einer der bedeutendsten wissenschaftlichen Durchbrüche der vergangenen Jahre herausgestellt. Die bisherigen Studien in diesem noch jungen Gebiet demonstrieren die statistische Power dieses methodischen Ansatzes und lassen vermuten, dass die molekulargenetisch orientierte Bildgebung für die Psychiatrieforschung in den nächsten Jahre zunehmend an Bedeutung gewinnen wird. Der Magnetresonanztomographie wird im Zuge dieser Entwicklung sicher auch weiterhin eine besondere Rolle in der Schizophrenieforschung zukommen: aufgrund ihrer methodischen Vielfalt ist sie innerhalb eines anspruchsvollen Mehrebenenansatzes für das Verständnis der Auswirkungen molekularer Mechanismen auf der Systemebene unabdingbar.

Korrespondierender Autor

Dr. H. Tost

NMR-Forschung in der Psychiatrie,
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit,
Postfach 122 120, 68072 Mannheim
E-Mail: tost@zi-mannheim.de

Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen.

Das komplette Literaturverzeichnis ...

...finden Sie in der elektronischen Version dieses Beitrags unter DerRadiologe.de

Literatur (Auswahl)

2. Weinberger DR (1987) Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 44:660–669
3. Meyer-Lindenberg A, Miletich RS, Kohn PD, Esposito G, Carson RE, Quarantelli M, Weinberger DR, Berman KF (2002) Reduced prefrontal activity predicts exaggerated striatal dopaminergic function in schizophrenia. Nat Neurosci 5:267–271
11. Rogowska J, Gruber SA, Yurgelun-Todd DA (2004) Functional magnetic resonance imaging in schizophrenia: cortical response to motor stimulation. Psychiatry Res Neuroimaging 130:227–243
12. Bertolino A, Blasi G, Caforio G, Latorre V, De Candia M, Rubino V, Callicott JH, Mattay VS, Bellomo A, Scarabino T, Weinberger DR, Nardini M (2004) Functional lateralization of the sensorimotor cortex in patients with schizophrenia: effects of treatment with olanzapine. Biol Psychiatry 56:190–197
20. Chen Y, Nakayama K, Levy DL, Matthysse S, Holzman PS (1999) Psychophysical isolation of a motion-processing deficit in schizophrenics and their relatives and its association with impaired smooth pursuit. Proc Natl Acad Sci USA 96:4724–4729
21. Chen Y, Palafox GP, Nakayama K, Levy DL, Matthysse S, Holzman PS (1999) Motion perception in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 56:149–154
32. Braus DF, Weber-Fahr W, Tost H, Ruf M, Henn FA (2002) Sensory information processing in neuroleptic-naive first-episode schizophrenic patients: a functional magnetic resonance imaging study. Arch Gen Psychiatry 59:696–701
33. Tost H, Brassen S, Schmitt A, Vollmert C, Jatzko A, Ruf M, Wendt CS, Braus DF (2003) Passive visual motion processing in schizophrenic patients: a fMRI study. Neuroimage 19:1584
34. Tost H, Schmitt A, Brassen S, Ruf M, Vollmert C, Weimer E, Wendt CS, Braus DF (2003) Discrimination of large and small velocity differences in healthy subjects: an fMRI study. Neuroimage 19:1535
35. Tost H, Wolf I, Brassen S, Ruf M, Schmitt A, Braus DF (2004) Visual motion processing dysfunction in schizophrenia: a „bottom up" or „top down" deficit? Neuroimage 22: TU 374
39. Silbersweig DA, Stern E, Frith C, Cahill C, Holmes A, Grootoonk S, Seaward J, McKenna P, Chua SE, Schnorr L (1995) A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. Nature 378:176–179
44. Dierks T, Linden DE, Jandl M, Formisano E, Goebel R, Lanfermann H, Singer W (1999) Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. Neuron 22:615–621
51. Cornblatt BA, Malhotra AK (2001) Impaired attention as an endophenotype for molecular genetic studies of schizophrenia. Am J Med Genet 105:11–15
52. Egan MF, Goldberg TE, Gscheidle T, Weirich M, Bigelow LB, Weinberger DR (2000) Relative risk of attention deficits in siblings of patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 157:1309–1316
56. Barch DM, Carter CS, Braver TS, Sabb FW, MacDonald A 3rd, Noll DC, Cohen JD (2001) Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naive patients with schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 58:280–288
60. Yücel M, Pantelis C, Stuart GW, Wood SJ, Maruff P, Velakoulis D, Pipingas A, Crowe SF, Tochon-Danguy HJ, Egan GF (2002) Anterior cingulate activation during Stroop task performance: a PET to MRI coregistration study of individual patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 159:251–254
63. Braver TS, Barch DM, Cohen JD (1999) Cognition and control in schizophrenia: a computational model of dopamine and prefrontal function. Biol Psychiatry 46:312–328
64. Heckers S, Weiss AP, Deckersbach T, Goff DC, Morecraft RJ, Bush G (2004) Anterior cingulate cortex activation during cognitive interference in schizophrenia. Am J Psychiatry 161:707–715
71. Goldman-Rakic PS (1994) Working memory dysfunction in schizophrenia. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 6:348–357
72. Honey GD, Bullmore ET, Sharma T (2002) Decoupling of cognitive performance and cerebral functional response during working memory in schizophrenia. Schizophr Res 53:45–56
77. Callicott J, Egan MF, Mattay V, Bertolino A, Bone AD, Verchinski BA, Weinberger DR (2004) Abnormal fMRI response of the dorsolateral prefrontal cortex in cognitively intact siblings of patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 160:709–719
83. Callicott J, Mattay V, Verchinski BA, Marenco S, Egan MF, Weinberger DR (2003) Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. Am J Psychiatry 160:2209–2215
85. Callicott JH, Mattay VS, Bertolino A, Finn K, Coppola R, Frank JA, Goldberg TE, Weinberger DR (1999) Physiological characteristics of capacity constraints in working memory as revealed by functional MRI. Cereb Cortex 9:20–26
86. Callicott JH, Bertolino A, Mattay VS, Langheim FJ, Duyn J, Coppola R, Goldberg TE, Weinberger DR (2000) Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. Cereb Cortex 10:1078–1092
87. Manoach DS (2003) Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. Schizophr Res 60:285–298
98. Ende G, Braus DF, Walter S, Weber-Fahr W, Soher B, Maudsley AA, Henn FA (2000) Effects of age, medication, and illness duration on the N-acetyl aspartate signal of the anterior cingulate region in schizophrenia. Schizophr Res 41:389–395
103. Bertolino A, Caforio G, Blasi G, De Candia M, Latorre V, Petruzzella V, Altamura M, Nappi G, Papa S, Callicott JH, Mattay VS, Bellomo A, Scarabino T, Weinberger DR, Nardini M (2004) Interaction of COMT (Val(108/158)Met) genotype and olanzapine treatment on prefrontal cortical function in patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 161:1798–1805
107. Hariri AR, Weinberger DR (2003) Imaging genomics. Br Med Bulletin 65:259–270
108. Egan MF, Straub RE, Goldberg TE, Yakub I, Callicott JH, Hariri AR, Mattay VS, Bertolino A, Hyde T, Shannon-Weickert C, Akil M, Crook J, Vakkalanka RK, Balkissoon R, Gibbs RA, Kleinmann JE, Weinberger DR (2004) Variation in GRM3 affects cognition, prefrontal glutamate, and risk for schiophrenia. PNAS 101:12604–12609
109. Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, Goldman D, Weinberger DR (2001) Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. Proc Natl Acad Sci USA 98:6917–6922